

· 综述 ·

光动力学疗法与抗血管生成

谭勇 虞乐华 许川山

血管生成 (angiogenesis) 是现有血管在某些因子影响下的增殖和重建, 从而形成新的血管网络。它包括生理性血管生成和病理性血管生成。抗血管生成治疗 (anti-angiogenesis therapy) 策略最早由 Folkman^[1] 于 1971 年提出。随后, 相继发现许多相关研究^[2-4], 抗血管生成 (anti-angiogenesis) 在治疗许多疾病的环节中起着积极作用。随着光动力学疗法 (photodynamic therapy, PDT) 基础与应用研究的不断深入, 人们发现 PDT 在抗血管生成方面起到了积极作用。本文拟就血管生成、抗血管生成以及 PDT 在抗血管生成中的作用等方面做一综述和探讨。

血管生成和抗血管生成策略

许多正常生理活动都与血管生成有着密切关系。血管生成障碍或过度表达见于许多病理情况, 如肿瘤、糖尿病心血管并发症、鲜红斑痣、血管成形术后再狭窄、脉络膜新生血管与年龄相关的黄斑退化变性 (age-related macular degeneration, AMD) 以及一些病理性近视、类风湿性关节炎等。肿瘤和心血管疾病已成为目前导致死亡的主要原因; 先天性皮肤浅层毛细血管网畸形改变而致鲜红斑痣^[5], 血管平滑肌细胞过度增殖及游移使血管内膜增生而致血管成形术后再狭窄^[6], 以炎症细胞浸润和早期的血管生成成为主要病理改变的增殖性滑膜炎使关节软骨和骨破坏的类风湿性关节炎^[7], 以及 AMD 等疾病严重地影响了人们的正常生活。因此, 开展针对血管生成相关的研究有利于以上疾病的治疗, 提高人们生存质量和生活水平。

肿瘤细胞的生长分为无血管期和血管期。当实体肿瘤长到 2~3 mm³ 时, 肿瘤的进一步生长就要求先有血管生成, 否则维持休眠状态。Hanahan 等^[8] 提出血管生成开关平衡假说, 认为血管生成受血管生成促进因子和抑制因子共同调控。当肿瘤组织内的血管生成促进因子作用处于上调状态, 血管生成抑制因子作用处于下调状态, 血管生成作用机制则处于“开启”状态, 即出现肿瘤血管生成。反之抗血管生成就是使血管生成开关平衡处于“关闭”状态, 从而使肿瘤缺乏生长所需的氧和营养物质而处于休眠状态甚至坏死。

一、血管生成促进因子

目前发现了 30 多种血管生成促进因子, 如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)、表皮细胞生

长因子 (epidermal growth factor, EGF)、血小板源性生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF)、转化生长因子 (transforming growth factor, TGF)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF)、粒系-集落刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)、白介素-8 (interleukin-8, IL-8)、增殖素 (proliferin)、整合活化素 (activators of integrins)、肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 等。他们彼此影响相互协同, 其中以 VEGF 和 bFGF 最为重要。

1. VEGF 及其生物学作用: 目前已知 VEGF 家族有 6 个成员: VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 和胎盘生长因子 (placenta growth factor, PlGF)。通常所说的 VEGF 就是 VEGF-A, 它通过旁分泌途径与两种酪氨酸激酶受体结合激活而发挥其降解细胞外基质, 诱导刺激内皮细胞分裂、增殖、迁移及管腔形成, 增加血管通透性, 上调抗凋亡蛋白表达和增强许多已知的信号传导分子 (包括磷脂酶 A、磷脂酶 C、蛋白激酶 B、丝裂原激活蛋白激酶和 NO 等) 等生物学作用^[9]。

VEGF 特异性地作用于内皮细胞的理论已经得到普遍认可。VEGF 在新生肿瘤血管中的决定性作用也已通过动物实验得以证实, 应用 VEGF 抗体和 VEGF 受体抑制剂的动物体新生血管以及肿瘤的生长均受到明显抑制。目前主要利用核酶或反义寡核苷酸可有效地封闭 VEGF 的作用通路, 达到抗血管生成的目的^[10]。

2. bFGF: bFGF 由肿瘤细胞和内皮细胞合成后释放并贮存在细胞外基质, 包括内皮细胞的基底膜。bFGF 是中胚层和外胚层来源细胞的促有丝分裂原和重要的血管形成因子, 具有促细胞有丝分裂、增殖、黏附、运动和血管生成等特性。

二、血管生成抑制剂

研究表明^[11,12], 血管内皮细胞在血管生成过程中占很重要的地位, 而以血管内皮细胞为靶点的血管生成抑制剂则亦成为目前抗血管生成研究的一个重要方向。直接抑制血管内皮细胞的血管生成抑制因子可直接和间接地作用于血管内皮细胞和细胞外基质, 从而发挥其生物学作用。目前主要包含有内源性和外源性两类。

(一) 内源性血管生成抑制因子

内源性血管生成抑制因子有血管抑素 (angiostatin)、内皮抑素 (endostatin)、环氧酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 抑制剂、血小板因子-4 (platelet factor-4, PF-4)、血小板反应素-1 (thrombospondin-1, TSP-1)、凝血栓蛋白-1 (thrombospondin-1)、脑特异性新生血管抑制因子-1 (brain-specific angiogenesis inhibitor-1, BAI-1)、人源血管生成抑制因子 (human inhibiting angiogenesis factor-1, HIAF-1)、白介素-12 (IL-12) 等。

血管抑素和内皮抑素是主要的抑制因子, 二者并不是由肿瘤细胞直接分泌, 而是肿瘤细胞产生或激活某种蛋白酶, 该蛋白酶再将体内的前体分解为血管生成抑制剂。内皮抑素抗

基金项目: 重庆市卫生局自然科学基金资助项目 (No. 05-2-049, 05-2-066); 重庆市中医药管理局自然科学基金资助项目 (No. 渝中区 [2004] 12 号); 重庆市科委自然科学基金项目 (No. 渝科发计字 [2005] 34 号)

作者单位: 400010 重庆, 重庆医科大学第二附属医院康复理疗中心 (谭勇, 虞乐华, 许川山), 重庆医科大学超声影像学研究所 (许川山)

通讯作者: 许川山

肿瘤血管生成作用较血管抑素更强,被认为是迄今为止动物实验中抗肿瘤血管生成最有效的药物。

COX-2 在肿瘤细胞、肿瘤组织新生血管内皮细胞、基质单核巨噬细胞及成纤维细胞内有强烈表达,其表达水平与肿瘤组织中微血管密度(microvessel density, MVD)及 VEGF mRNA 呈正相关。有研究显示,应用 COX-2 抑制剂可抑制肿瘤组织的血管生成^[13]。

IL-12 作为一种细胞因子和免疫调节物对肿瘤有直接对抗作用,同时也表现出抗血管生成作用。IL-12 的血管生成抑制作用可能是通过诱导干扰素- γ 从而进一步导致 IP-10 上调^[14] 及自然杀伤细胞的聚集和激活来完成的。此外,IL-12 可导致 VEGF 产生减少, MMP-9 减少而 TIMP-1 水平升高。

TSP-1 是最早发现的血管生长抑制因子,受 p53 蛋白的调节^[15]。有研究表明,将 TSP-1 基因片段转染到人乳腺癌细胞株 MDAMB-435,发现转染后的肿瘤细胞生长受到抑制,转移率降低,且肿瘤微血管密度也明显降低。

BAI-1 在人脑内特异性表达,它由 1 584 个氨基酸残基组成,含有 5 个血栓海绵蛋白-1 重复序列^[15]。BAI-1 在体外可抑制由基底膜成纤维细胞生长因子诱发的血管生成。该基因含有 p53 结合序列,可诱导 p53 活化,从而发挥抑癌作用。

此外,基质降解是内皮细胞游走增殖形成新生血管乃至肿瘤转移必不可少的一个环节。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)及其抑制剂(matrix metalloproteinase inhibitor, MMPi),纤溶酶原激活物(plasminogen activator, PA)及其抑制剂(plasminogen activator inhibitor, PAI)是降解基质介导微血管产生与肿瘤转移的重要系统^[16]。这类抑制剂可以与金属蛋白酶的锌指结构结合而抑制其活性,从而防止细胞外基质的降解和基底膜的破坏,抑制肿瘤血管生成^[17,18]。目前已有天然 MMP 抑制物如 neovastat(Ⅲ期临床试验)和人工合成的 MMP 抑制物如 AG-3340(Ⅲ期临床试验)、Marimastat(Ⅰ-Ⅲ期临床试验)等。

1987 年 Hynes 等^[19] 提出整合蛋白是一个分布广泛的细胞表面黏附分子家族,具有调节细胞黏附迁移浸润增殖以及细胞凋亡等多种生理功能。目前,针对整合素的抑制剂分为三类:抗整合素单克隆抗体、解整合素及肽和非肽类抑制剂。其中 $\alpha v \beta 3$ 小分子^[20] 是目前关注的一个焦点。

(二) 外源性血管生成抑制剂

外源性血管生成抑制剂有 O-(氯乙酰-氨甲酰基)烟曲霉醇,鲨鱼软骨血管生成抑制因子(SCAIF)和大豆异黄酮等。

O-(氯乙酰-氨甲酰基)烟曲霉醇是一种人工合成的烟曲霉素类似物。许多试验都证实它在体内有抗血管生成作用,表现为双相性^[21];低剂量时表现为对内皮细胞的特异性抑制作用;而高剂量时表现非选择性的细胞毒性作用。

SCAIF 是从鲨鱼软骨中提取的分子量大小不一、生物活性不同的一系列鲨鱼软骨血管生成抑制因子^[15]。在不同的动物模型中它们均可以抑制血管生成和肿瘤生长。鲨鱼软骨制剂目前在美国已经被批准进入Ⅱ期或Ⅲ期临床实验。

PDT 的抗血管生成作用

目前临床上针对肿瘤的治疗主要还是外科手术、化疗和放疗,但因肿瘤细胞的耐药和不敏感等原因使疗效不理想;鲜

红斑痣常用外科植皮、同位素放射、冷冻、氩离子、铜蒸气及可调脉冲染料激光等方法治疗,但是这些方法都不可避免地损伤皮肤组织而产生疤痕或对某些病变难以奏效^[5];针对血管成形术后再狭窄目前所用的防治药物收效甚微^[6];AMD 目前主要采用激光照射、放射、药物以及手术治疗,但这些方法因其非选择性致周围组织损伤、高复发率、疗效差等因素未能受到广大医务工作者的青睐;目前治疗类风湿性关节炎的方法主要有免疫抑制疗法、滑膜去除疗法和对症治疗,但都存在很多缺陷。纵观目前血管生成所致疾病的治疗方法中的种种弊端,人们希望一种广谱性、选择性、安全性和不易产生耐药性的方法诞生。而随着 PDT 在基础和应用研究中的深入,人们发现 PDT 在抗血管生成方面有着目前一些方法不可比拟的优点,从而成为治疗恶性肿瘤和一些良性微血管疾病的新方法。

PDT 是利用某种能特异地积聚于新生组织处的光敏剂,在某种特定波长的光作用下激活产生如单态氧(1O_2)自由基类细胞毒性分子,从而使细胞和组织变性坏死的一种抗血管生成方法。

一、PDT 在抗血管生成方面的应用

早在 20 世纪初, Raab^[22] 从 Tappeiner 和 Jensioneck 局部应用吖啶和某些其他染料治疗皮肤癌的临床观察中提出了 PDT 的概念。Meyer-Betz^[23] 调查了第一代光敏剂血卟啉(hematoporphyrin, HP)及其衍生物(hematoporphyrin derivative, HPD)在鼠肿瘤的储积和在全身给药后的 PDT 作用。1987 年开始了 PDT 的临床随机实验,在用纯化的 HPD 对几千例血管新生性疾病进行治疗后,证实 PDT 在抗血管生成方面起到了积极的作用并在全世界范围内得到了一致的认可。

PDT 用于治疗恶性肿瘤已 20 余年,许多国家已正式批准该疗法。其抗癌机制之一是对肿瘤微血管的光敏损伤。顾瑛等^[5] 研究发现,血管内皮细胞可迅速吸收 HPD,动物实验也证实 PDT 可造成真皮浅层血管内皮细胞损伤、血管壁破坏、血栓形成,使微血管数量减少而覆盖其上的皮肤组织不受损伤。因此,他们于 1991 年首次成功地将此方法应用于临床上选择性治疗鲜红斑痣。

在目前 AMD 治疗中, PDT 具有其独特的优势,已成为一种崭新的治疗手段并已经通过美国食品及药物管理局的认证。研究中发现,注射到血管内的光敏剂能够迅速被新生脉络膜血管内皮细胞吸收,在特定波长的光作用下,使该处血管内皮细胞受损,局部产生血栓,封闭新生血管管腔,使得光敏剂几乎不会流到正常组织和细胞中,从而避免周围正常组织损伤,特别是保护了覆盖在新生血管膜上的视网膜,能够最大限度地保留视力,这也是通过眼底血管造影术和眼底照相术得以证实的^[24]。

可见, PDT 为血管生成相关性疾病提供了又一崭新的治疗手段。

二、PDT 抗血管生成的机制

PDT 抗血管生成的机制主要包括病变组织供血管血栓形成封闭作用和直接细胞杀伤作用。

在患者手臂的血管中注射光敏剂,这些光敏剂就会通过血液循环流向全身并且在新生血管处停留聚集,尤其是新生血管内皮细胞对光敏剂的迅速选择性吸收作用。在特定波长的光的作用下,这些光敏剂就会产生大量的单态氧等细胞毒

性物质,使新生血管内皮细胞受到不可逆的氧化损伤;内皮细胞收缩、肿胀,基底膜暴露,血小板、白细胞因此而黏附于内皮细胞或细胞间的暴露部位,形成附壁血栓。同时一些血管活性物质释放加重血小板黏附和附壁血栓形成。从而使新生血管内皮细胞功能结构改变导致通透性增加,新生血管血流供给减少,病变组织细胞缺血缺氧变性坏死达到抗新生血管生成的目的。

有关 PDT 的细胞作用机制近年来已做了大量的研究。研究证实,PDT 的这种光动力作用可以选择性地作用于新生血管内皮细胞^[25]。结果还表明,光敏剂特异的亚细胞定位是 PDT 治疗的关键,这主要取决于光敏剂的理化性质,但也可能会因为特殊的靶向分子传递系统而改变和重新修饰其在细胞中的状态。根据光敏剂定位的部位不同,存在不同的细胞凋亡学说,但是各细胞凋亡学说并不是孤立存在而是相互影响彼此联系。现就 PDT 抗血管生成机制的细胞杀伤作用按光敏剂定位的部位加以阐明。

1. 细胞膜与光动力作用:细胞膜在细胞与外界环境进行物质、能量交换和信息转换等过程中起着重要作用。PDT 时光敏剂最先接触的部位是细胞膜,细胞膜的修饰是光敏化细胞失活的重要步骤。许多光敏剂最终定位于细胞膜或细胞内膜,膜光敏化后出现细胞膜电位下降,细胞膜的分子转运受到抑制和细胞膜相关的酶被激活,如 PDT 中磷脂酶 A2 和磷脂酶 C 很快被激活,引起一系列级联反应:IP3 通道被激活,内钙释放,激活线粒体、内质网等途径,导致细胞凋亡或细胞自救。同时,PDT 后可出现细胞膜通透性增高和某些离子通道失活。

2. 线粒体介导的细胞凋亡途径:PDT 诱导新生内皮细胞线粒体产生单态氧等自由基,通过链式反应形成活性氧(reactive oxygen species,ROS)。当 ROS 水平较高时,使线粒体内膜非特异性通透性孔道(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)开放。线粒体膜孔的开放导致膜电位迅速消失,细胞色素 C 快速丢失,激活半胱天冬酶-3(caspase-3),半胱天冬酶-3 是诱导细胞凋亡和许多蛋白质裂解的关键酶;同时释放凋亡酶激动因子-1(apoptosis-activating factor-1, APAF-1)、凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor, AIF)和前半胱天冬酶-9(pro-caspase-9),间接地激活半胱天冬酶-3。半胱天冬酶-3 的激活导致了 DNA 的断裂,ADP 核糖多聚体(poly-ADP-ribose polymerase, PARP)的裂解失活。PARP 是半胱天冬酶家族多种蛋白酶的底物,参与 DNA 的修复及基因整合。PARP 的失活进一步促进细胞凋亡。

3. 内质网介导的细胞凋亡途径:内质网是细胞内最主要的钙库,是内源性钙的主要来源。许多光敏剂与细胞孵育后定位于内质网,部分光敏剂经过合成后转运最终定位于内质网。用光敏剂 Foscan 孵育 MCF-7 肿瘤细胞时,内质网和高尔基复合体是光敏剂优先集中的位置。并且通过激光照射,线粒体和高尔基复合体也是被优先破坏的位置^[26]。用 5-氨基酮戊酸(5-aminolevulinic acid, 5-ALA)及其酯类衍生物所进行的光动力实验也显示,在 PDT 的早期阶段内质网即被破坏^[27],这可能是因为 PDT 后内质网钙离子 ATP 酶(钙泵)降解耗空,内质网钙离子的整合作用减弱导致内质网钙库的钙离子的释放,细胞内钙离子浓度升高,然后激活钙离子依赖性的钙激活蛋白酶(calpain),进而激活半胱天冬酶-3,引起细胞凋亡。同

时也可能通过激活细胞核内的不依赖半胱天冬酶-3 钙镁离子依赖的核酸内切酶降解 DNA 而引起细胞死亡。Grebennova 等^[28]通过用 ALA 对 HL-60 细胞进行 PDT 的实验推测也证实了内质网途径诱导细胞凋亡。

4. 溶酶体介导的细胞凋亡途径:溶酶体是细胞内一层单位膜包围的膜性细胞器。其膜与细胞及其他膜不同,主要为脂蛋白,含较多的鞘磷脂成分并具有特殊的性质。其内含 60 多种酸性水解酶,能够分解各种内源或外源性物质。许多光敏剂定位于溶酶体,PDT 后经过两种不同的途径引起细胞死亡:一种可能是通过 PDT 后光敏剂重新定位于其他非溶酶体的靶点,增强这些靶点的光动力作用引起细胞凋亡;另一种可能是通过 PDT 后溶酶体膜的鞘磷脂在酸性鞘磷脂酶(aSMAases)的作用下生成神经酰胺诱导细胞凋亡。同时改变溶酶体膜通透性,使酶释放到细胞质引起细胞的死亡。

此外,许多蛋白质可以调控细胞周期从而使细胞成长停止而处于休眠状态;WAF1/CIP1/p21 蛋白是细胞周期调节蛋白激酶抑制剂。在 PDT 的作用下通过 NO 信号转导途径发挥其生物学作用抑制细胞周期蛋白 D1 和 D2 及其催化亚单位细胞周期蛋白依赖激酶 cdk2 和 cdk6,从而使细胞生长停止在 G0/G1 细胞周期的阶段。此外,PDT 还抑制 E2F 单体^[29]。E2F 是一个转录因子家族,他们调控细胞周期中 G1-S 的转换。PDT 抑制 E2F 的作用从而使内皮细胞的生长停止在 G0/G1 阶段。

展 望

抗血管生成治疗因其广谱性、特异性、安全性和不易产生耐药性等优点成为目前人们治疗肿瘤及非肿瘤性血管新生性疾病的重要途径,而 PDT 也由于其高专一性、小侵入性、安全性和良好的美容性,受到广大医学工作者的青睐,为抗血管生成治疗提供了新思路。为此我们今后主要研究方向为努力寻求靶向性特异性强而副作用小的光敏剂,完善光源和改善给药方法,并联合抗血管治疗及其他方法,使治疗效果达最优。

参 考 文 献

- 1 Folkman J. Tumour angiogenesis;therapeutic implications. N Engl J Med, 1971,285:1182-1186.
- 2 Kong HL, Crystal RG. Gene therapy strategies for tumor antiangiogenesis. J Natl Cancer Inst, 1998, 90: 273-286.
- 3 富秋涛,顾瑛,刘凡光. 光动力疗法治疗细菌和病毒性疾病. 激光生物医学报, 2001, 10: 312-317.
- 4 Tosetti F, Ferrari N, De Flora S, et al. Angioprevention; angiogenesis is a common and key target for cancer chemopreventive agents. FASEB J, 2002, 16: 2-14.
- 5 顾瑛,李峻亨,江亿平,等. 光动力疗法选择性治疗鲜红斑痣的临床研究附 40 例报告. 中国激光医学杂志, 1992, 1: 6-10.
- 6 许川山,王志刚,虞乐华,等. 声敏剂修饰寡核苷酸介导声动力疗法防治内膜增生. 声学技术, 2004, 23: 199-121.
- 7 Roccaro AM, Russo F, Cirulli T, et al. Antiangiogenesis for rheumatoid arthritis. Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2005, 4: 27-30.
- 8 Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. Cell, 1996, 86: 353-364.
- 9 何静,冯奉仪. 抗血管生成治疗肿瘤研究进展. 临床药物治疗杂志,

- 2005,3:16-20.
- 10 Ciafre SA, Niola F, Wannen F, et al. An anti-VEGF ribozyme embedded within the adenoviral VA1 sequence inhibits glioblastoma cell angiogenic potential in vitro. *J Vasc Res*, 2004, 41:220-228.
 - 11 Hida K, Klagsbrun M. A new perspective on tumor endothelial cells: unexpected chromosome and centrosome abnormalities. *Cancer Res*, 2005, 65:2507-2510.
 - 12 Reinders ME, Rabelink TJ, Briscoe DM. Angiogenesis and endothelial cell repair in renal disease and allograft rejection. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17:932-942.
 - 13 仲召阳, 王东. 骨肉瘤血管生成研究进展. 国外医学骨科学分册, 2005, 26:152-155.
 - 14 Wigginton JM, Gruys E, Geiselhart L, et al. IFN-gamma and Fas/FasL are required for the antitumor and antiangiogenic effects of IL-12/pulse IL-2 therapy. *J Clin Invest*, 2001, 108:51-62.
 - 15 赵东陆, 王志华. 肿瘤血管生长抑制剂抗肿瘤作用的研究进展. 中国医学文摘. 肿瘤学, 2004, 18:68-69.
 - 16 Eatock MM, Schatzlein A, Kaye SB. Tumour vasculature as a target for anticancer therapy. *Cancer Treat Rev*, 2000, 26:191-204.
 - 17 Chiarug V, Ruggiero M, Magnelli L. Angiogenesis and the unique nature of tumor matrix. *Mol Biotechnol*, 2002, 21:85-90.
 - 18 Yokoyama M, Ochi K, Ichimura M, et al. Matrix metalloproteinase-2 in pancreatic juice for diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas*, 2002, 24:344-347.
 - 19 Hynes RO. Integrins: a family of cell surface receptors. *Cell*, 1987, 48:549-554.
 - 20 Kerr JS, Mousa SA, Slee AM. Alpha(v)beta(3) integrin in angiogenesis and restenosis. *Drug News Perspect*, 2001, 14:143-150.
 - 21 张中林, 刘志苏, 孙权. 肝细胞癌抗血管生成研究进展. 肝胆外科杂志, 2003, 11:317-319.
 - 22 Raab C. über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusoria. *Z Biol*, 1900, 39:524-526.
 - 23 Meyer-Betz F. Untersuchungen über die biologische (photodynamische) Wirkung des Hämatoporphyrins und anderer Derivate des Blut- und Gallenfarbstoffs. *Dtsch Arch Klin Med*, 1913, 112:476-503.
 - 24 Rogers AH, Martidis A, Greenberg PB, et al. Optical coherence tomography findings following photodynamic therapy of choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 2002, 134:566-576.
 - 25 Madreperla SA. Choroidal hemangioma treated with photodynamic therapy using verteporfin. *Arch Ophthalmol*, 2001, 119:1606-1610.
 - 26 Teiten MH, Bezdetnaya L, Morliere P, et al. Endoplasmic reticulum and Golgi apparatus are the preferential sites of Foscan localisation in cultured tumour cells. *Br J Cancer*, 2003, 88:146-152.
 - 27 Casas A, Perotti C, Saccoliti M, et al. ALA and ALA hexyl ester in free and liposomal formulations for the photosensitisation of tumour organ cultures. *Br J Cancer*, 2002, 86:837-842.
 - 28 Grebenova D, Kuzelova K, Smetana K, et al. Mitochondrial and endoplasmic reticulum stress-induced apoptotic pathways are activated by 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy in HL-60 leukemia cells. *J Photochem Photobiol B*, 2003, 69:71-85.
 - 29 Ahmad N, Mukhtar H. Mechanism of photodynamic therapy-induced cell death. *Methods Enzymol*, 2000, 319:342-358.

(修回日期:2006-07-12)

(本文编辑:松 明)

· 消息 ·

中华医学会第八次全国物理医学与康复学学术会议会议纪要

中华医学会第八次全国物理医学与康复学学术会议于 2006 年 9 月 22 日至 9 月 25 日在祖国西北的明珠——著名的克拉玛依市召开。会议由中华医学会物理医学与康复学分会主办,由克拉玛依市中心医院协办。本次学术会议的主题是“推动西部发展,促进全面繁荣”,宗旨是提高学术水平,加快学科发展。

本次会议的学术气氛浓厚,专题报告内容丰富,包括香港地区的专家李常威教授、李曾慧平教授、贝维斯女士、内地老专家南登崑教授、周士枋教授和中青年业务骨干在内的讲座都很精彩,涉及到学科建设、临床治疗、康复评定、康复处理、社区康复等各个领域,对我们今后工作的开展具有启发、指导和参考价值。

这次会议的与会代表有 250 多人,参加仪器设备展出的厂商 13 家。汇编论文 338 篇,其中参评优秀论文 29 篇。大会专题讲座 10 篇,参评优秀论文报告 12 篇,评出优秀论文 9 篇(一等奖一篇、二等奖三篇、三等奖五篇)。

大会进行的参评优秀论文报告是学术交流的重要部分,其中每篇论文都具有相当水平,从作者的演讲及代表的提问、答辩中,展现了本学科中青年业务骨干的聪明、智慧和才干,开拓进取求索的精神,严肃认真的科学作风和良好的学术修养,反映了本学科的学术水平又有了明显的提高。

会议期间召开了中华物理医学与康复学分会第七届二次全体委员会及第四次常务委员会。9 月 22 日晚,在全委会上华桂茹主任委员简要介绍这次大会的有关问题,吴毅副主委汇报 2007 年国家继续教育申报工作,大会优秀论文的评选标准制定,励建安副主委汇报了 2007 年南京会议的筹备进展情况,李玲副主委公布 2008、2009 竞标城市及单位,经过无记名投票确定了 2008 年的年会由广东省物理医学与康复学分会承办,2009 年由辽宁省物理医学与康复学分会承办。

在全委会上华桂茹主任委员向全体委员汇报了学会一年来的工作,包括:①全年召开四次常委会;②2006 年至 2009 年学术年会的两次招标;③2006 年新疆克拉玛依会议的筹备及大会情况;④2007 年南京会议的筹备进展,南京医学会秘书长到会表示将明年的会办好;⑤2007 年南韩国际会议组团、注册,申办 2013 年国际会议;⑥2008 年亚太会议的筹备。